

EP 0 4 / 1 7 8 6



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

REC'D 16 MAR 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03356014.5

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

18/12/03

BEST AVAILABLE COPY



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: **03356014.5**

Anmeldetag:
Date of filing: **03/02/03**
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Bayer CropScience SA
69266 Lyon Cedex 09
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Procédés de préparation de dérivés de iodo-chromones fongicides

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

C07D311/54

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing:
Etats contractants désignés lors du dépôt:

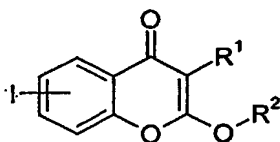
AT/BG/BE/CH/CY/CZ/DE/DK/EE/ES/FI/FR/GB/GR/HU/IE/IT/LI/LU/MC/

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

PROCEDES DE PREPARATION DE DERIVES DE IODO-CHROMONES FONGICIDES
ET COMPOSES INTERMEDIAIRES

DESCRIPTION

Cette invention concerne de nouveaux procédés de préparation de composés chimiques, en particulier de composés fongicides, notamment de dérivés iodés de chromones, de préférence des composés de formule (I), ainsi que des composés intermédiaires utiles pour ces procédés.



(I)

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de vinyl-alkoxydes à partir de vinyl-amines ; elle concerne plus particulièrement la préparation de 2-halogéno- et 2-alkoxychromones par réaction d'une 2-aminochromone avec un halogénure ou un alkoxyde de cuivre.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de 2-aminochromones par réaction d'un salicylate d'alkyl avec un alkylnitrile et une base, suivie d'une cyclisation en milieu acide aqueux.

La demande de brevet européen EP-861 242, qui concerne des composés fongicides dérivés de coumarine ou de chromone, rappelle de manière générique des procédés de préparation de certains de ces composés. Toutefois, même si deux exemples de composés iodés sont divulgués, aucun procédé de synthèse spécifique de tels dérivés iodés n'est mentionné, pas plus que n'est suggéré un tel procédé amélioré.

On connaît dans l'art antérieur divers procédés permettant la préparation d'halogénures aromatiques à partir d'amines aromatiques primaires via une réaction de Sandmeyer. On connaît en particulier la préparation de sels de diazonium aromatiques (March's Advanced Organic Chemistry, 5^{ème} édition, John Wiley & sons, Inc., (2001), p816-817 et 936) ainsi que les réactions chimiques associées à de tels sels de diazonium (Chem. Rev., (1988), 88, 765-792). Cependant, aucun des procédés connus ne décrit de telles transformations en série éther vinylique selon le schéma ci-dessous dans lequel * représente un site libre, G1 représente un atome d'halogène ou un alkoxyde et pour lequel les structures sont linéaires ou cycliques qui peuvent être aromatiques ou non:

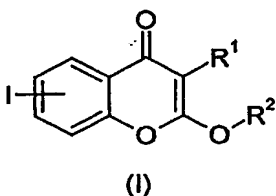


Au cours de la préparation des composés fongicides visés par la présente invention, on rencontre souvent les problèmes suivants:

- difficulté d'améliorer les procédés tant d'un point de vue technique que d'un point de vue économique;
- rendement faible;
- pureté insuffisante;
- difficulté du recyclage des réactifs employés;
- taux de conversion faible;
- réduction du nombre d'étapes;
- utilisations de réactifs plus économiques;
- amélioration de la simplicité et de la sûreté des réactions mises en œuvre;
- limitation du nombre des sous-produits formés;
- limitations des réactions parasites.

La présente invention permet de solutionner en tout ou partie ces problèmes ou inconvénients.

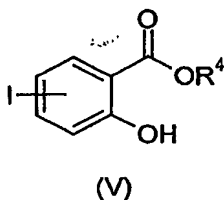
Un premier aspect de cette invention concerne la préparation d'un composé de formule (I)



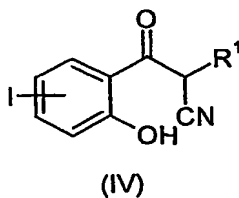
selon les étapes suivantes:

étape A:

réaction d'un composé de formule (V)

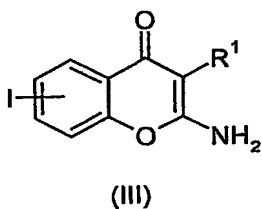


avec un nitrile de formule R^1CH_2CN et une base pour former le composé de formule (IV);



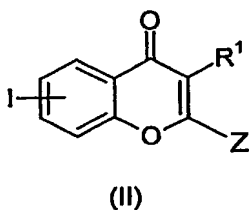
étape B:

composé de formule (IV) qui est ensuite cyclisé en milieu acide aqueux pour former le composé de formule (III);



étape C:

composé de formule (III) qui donne le composé de formule (II) via une réaction de diazotation au moyen d'un composé choisi parmi le nitrite de sodium en mélange avec un acide, les alkylnitrites, les alkylthionitrites et les alkylthionitrates, et décomposition au moyen d'un composé AZ_n;



étape D:

composé de formule (II) qui donne le composé de formule (I) par action d'un alcool en mélange avec une base;

dans les formules (I) à (V)

- R¹, R², R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un alkyl en C₁-C₁₀, alkenyl en C₁-C₁₀ ou alkynyl en C₁-C₁₀, un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués;
- A représente un métal ou un sel métallique;
- Z représente un groupe choisi parmi Cl, Br ou -OR³;
- n est égal à 0, 1 ou 2.

Lorsque les groupements ou radicaux des composés de formule (I) à (V) sont substitués, ils le sont de manière préférée par un ou plusieurs groupements qui peuvent être choisis indépendamment les uns des autres parmi les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, un atome d'halogène, le radical cyano, trialkylsilyle, alkoxy, alkylthio, hydroxy, nitro, amino, acyle, acyloxy, phényle, hétérocyclyle, phénylthio, phénoxy, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio et des dérivés oxydés et éventuellement substitués d'entités chimiques contenant un groupement thio.

Le terme hétérocyclyle comprend des groupements hétéroaryles ainsi que des groupements hétérocyclyles non-aromatiques qui peuvent être saturés ou insaturés.

Les groupements hétéroaryles sont généralement des noyaux à 5 ou 6 chaînons contenant jusqu'à 4 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement fusionnés à un noyau benzénique. Comme exemples de groupements hétéroaryles, on peut citer les groupements dérivés du thiophène, du furane, du pyrrole, du thiazole, de l'oxazole, de l'imidazole, de l'isothiazole, de l'isoxazole, du pyrazole, du 1,3,4-oxadiazole, du 1,3,4-thiadiazole, du 1,2,4-oxadiazole, du 1,2,4-thiadiazole, du 1,2,4-triazole, du 1,2,3-triazole, du tétrazole, du benzo[b]thiophène, du benzo[b]furane, de l'indole, du benzo[c]thiophène, du benzo[c]furane, de l'iso-indole, du benzoxazole, du benzothiazole, du benzimidazole, du benzisoxazole, du benzisothiazole, de l'indazole, du benzothiadiazole, du benzotriazole, du dibenzofurane, du dibenzothiophène, du carbazole, de la pyridine, de la pyrazine, de la pyrimidine, de la pyridazine, de la 1,3,5-triazine, de la 1,2,4-triazine, de la 1,2,4,5-tétrazine, de la quinoléine, de l'isoquinoléine, de la quinoxaline, de la quinazoline, de la cinnoline, de la 1,8-naphtyridine, de la 1,5-naphtyridine, de la 1,6-naphtyridine, de la 1,7-naphtyridine, de la phtalazine, de la pyridopyrimidine, de la purine ou de la ptéridine.

Les groupements hétérocyclyles non-aromatiques sont généralement des noyaux à 3, 5, 6 ou 7 chaînons contenant jusqu'à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre, par exemple oxiranyle, thi-iranyle, thiazolinyle, dioxolanyle, 1,3-benzoxazinyle, 1,3-benzothiazinyle, morpholino, pyrazolinyle, sulfolanyle, dihydroquinazolinyle, pipéridinyle, phtalimido, tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle, pyrrolidinyle, indolinyle, 2-oxopyrrolidino, 2-oxobenzoxazolin-3-yle ou tétrahydroazépinyne.

Les substituants, lorsqu'ils sont présents, sur les groupements phényles ou hétérocyclyles peuvent par exemple être des atomes d'halogène, CN, NO₂, SF₅, B(OH)₂, trialkylsilyle, acyle, O-acyle ou un radical E, OE ou S(O)_n E comme défini précédemment pour R¹ ou bien un radical amino éventuellement substitué ; ou bien deux groupements adjacents sur le cycle, ensemble avec les atomes auxquels ils sont attachés, forment un noyau carbocyclique ou hétérocyclique, qui peut être éventuellement substitué de manière similaire.

Le terme acyle comprend les résidus d'acides contenant du soufre ou du phosphore ainsi que les résidus d'acides carboxyliques. Des exemples de groupements acyles sont ainsi $-\text{COR}^5$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{OR}^6$, $-\text{COONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{COSR}^5$, $-\text{CSSR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{P}(=\text{L})(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$ ou $-\text{COOR}^5$, dans lesquels R^5 , R^6 et R^7 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkényle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, un groupement phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle éventuellement substitué, ou bien R^5 et R^6 , ou R^6 et R^7 , ensemble avec le(s) atome(s) au(x)quel(s) ils sont attachés, peuvent former un cycle, q représente 1 ou 2 et L représente O ou S.

Le cas échéant, les radicaux amino peuvent être substitués par exemple par un ou deux radicaux alkyles éventuellement substitués ou acyles éventuellement substitués, ou bien deux substituants peuvent former un cycle, de préférence un cycle de 5 à 7 chaînons, qui peut être substitué et qui peut contenir d'autres hétéroatomes, ainsi par exemple la morpholine.

Le cas échéant, l'homme du métier saura adapter les conditions de réaction selon les groupements présents, notamment en les protégeant convenablement.

La combinaison des étapes A et B, de même que les étapes C et D prises isolément constituent des procédés qui font également partie de la présente invention en tant que tels. Les réactifs, les conditions réactionnelles et les éventuelles variantes d'étapes sont analogues à ceux ou celles décrites pour le procédé de l'invention comportant les étapes A à D.

On peut préparer les composés de formule (V) de manière analogue à ce qui a été rapporté dans la littérature pour des 3-halogénosalicylates d'alkyle à partir des salicylates d'alkyle équivalents, pour exemple voir Pharm. J., (1947), 159, 182.

Lors de la réaction de condensation de l'étape A utilisant le composé de formule (V) pour donner le composé de formule (IV), on utilise avantageusement une base minérale ou organique, homogène ou hétérogène, de préférence un alkylamidure de lithium, par exemple le diisopropylamidure de lithium.

De manière avantageuse, la base utile à cette étape peut être constituée d'un mélange de telles bases. L'homme du métier saura déterminer le nombre et les quantités relatives de ces bases utilisées en mélange.

Généralement, le composé de formule (IV) est caractérisé mais n'est pas isolé.

Selon une variante A' de cette étape A, le nitrile de formule R^1CH_2CN peut être remplacé par un nitrile de formule R^1CXHCN , dans laquelle X représente un atome d'halogène et la base est alors remplacée par un métal, notamment le magnésium ou le zinc, voir notamment Synth. Commun. (1989), 19(9-10), 1649-53.

Au cours de l'étape B, le composé de formule (IV) donne le composé de formule (III). On emploie un acide inorganique ou organique; le chlorure d'ammonium, l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique conviennent bien. On préfère l'acide acétique aqueux.

Lors de l'étape C, le composé de formule (III) donne le composé de formule (II) via une réaction de diazotation, pour exemple voir March's Advanced Organic Chemistry, 5^{ème} édition, John Wiley & sons, Inc., (2001), p816, suivie d'une réaction de décomposition.

Comme réactifs préférés utiles pour cette diazotation, on peut citer le nitrite de sodium, et les alkylnitrites, notamment les nitrites de t-butyl ou de methyl.

Lors de l'utilisation de $NaNO_2$, les acides préférés sont HCl, HBr, H_2SO_4 .

De manière préférée, l'intermédiaire diazo peut être décomposé au moyen d'un composé AZ_n choisi parmi un halogénure ou un alkoxyde métallique, de préférence CuCl, CuBr, $CuCl_2$, $CuBr_2$, $CuOR^3$ ou $Cu(OR^3)_2$; $CuCl_2$ et $CuBr_2$ peuvent également être utilisés sous leur forme hydratée.

Les combinaisons suivantes sont particulièrement avantageuses:

- nitrites de t-butyl ou de methyl et $Cu(OR^3)_2$ ou $CuCl_2$;
- nitrite de sodium avec HCl ou H_2SO_4 et $CuOR^3$ ou CuCl.

Au cours de cette étape C, A représente donc de préférence le cuivre. D'autres métaux utiles pour cette étape sont mentionnés dans Chem. Rev., (1988), 88, 765-792.

Cette étape C peut également être mise en œuvre en utilisant $NaNO_2$ avec $ClSiMe_3$ afin d'aboutir à Z représentant Cl; l'homme du métier saura adapter les conditions d'une telle réaction de Sandmeyer connue en tant que telle (Tet. Letters, 33 (22), 3167-3168 (1992)).

De manière similaire, $NaNO_2$ en mélange avec du cuivre métallique et KI peuvent être mis en œuvre lors de cette étape C, dans ce cas Z représente I.

De même, HBf_4 en mélange avec $NaNO_2$ peut être employé. Z représente alors F.

Lors de l'étape D, le composé de formule (II) donne le composé de formule (I). On emploie un alcool de formule R^2OH , dans laquelle R^2 représente un groupement tel que ceux définis plus haut, de préférence un alkyl en C_1-C_{10} , encore plus préférentiellement le groupement n-butyl. Le

choix de la base employée en vue de former l'alcoolate est à la portée de l'homme du métier qui pourra notamment se tourner vers un hydroxyde ou un hydruire alcalin ou alcalino terreux, un métal alcalin ou alcalino terreux, de préférence KOH, NaH ou le sodium métallique.

5 Un autre aspect de la présente invention concerne un procédé encore amélioré de préparation de ce même composé de formule (I) obtenu directement par diazotation et décomposition d'un composé de formule (III) au moyen d'un composé AZ_n qui est, de préférence, un alkoxyde métallique.

10 Dans ce cas, les étapes C et D du procédé de l'invention sont remplacées par une unique étape C'.

Les différents substituants des composés ont alors les mêmes significations que précédemment.

Une autre variante du procédé de l'invention consiste à remplacer l'étape D par une étape D'.

15 Dans ce cas on utilise un composé de formule (II) dans lequel Z représente un groupement $-OR^3$, il est alors possible de déplacer ce groupement par un groupement analogue plus approprié. Par exemple, dans le cas où Z est le groupement ethoxy, on pourra le déplacer par un groupement butoxy qui peut être introduit par traitement avec du butylate de sodium. La mise en œuvre d'une telle substitution constitue un procédé supplémentaire de la présente invention pour la préparation du composé de formule (I) à partir d'un composé de formule (II).

20 Les procédés de l'invention qui sont particulièrement préférés permettent la préparation de composés de formule (I) au moyen des composés de formules (II) à (V) dans lesquelles les caractéristiques suivantes sont présentes seules ou en combinaison:

- 25 • l'atome d'iode est en position 6 de la chromone;
- R^1 représente un alkyl en C_1-C_{10} , de préférence un n-propyl;
- R^2 représente un alkyl en C_1-C_{10} , de préférence un n-butyl;
- R^4 représente un alkyl en C_1-C_{10} , de préférence un methyl;
- A représente Cu;
- 30 • Z représente un atome d'halogène, de préférence Cl ou Br, ou le groupement $-OR^3$ dans lequel R^3 représente un groupement methyl ou n-butyl.

De manière toute préférée, on met en œuvre les procédés de l'invention pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R^1 représente un n-propyl et R^2 représente un n-butyl.

Comme composés avantageusement préparés au moyen des procédés de l'invention, on peut notamment citer les composés de formule (I) dont le nom chimique est le suivant:

- 2-butoxy-6-iodo-3-propyl-4H-1-benzopyran-4-one,
- 2-ethoxy-6-iodo-3-propyl-4H-1-benzopyran-4-one,
- 6-iodo-2-propoxy-3-propyl-4H-1-benzopyran-4-one,
- 2-but-2-ynyloxy-6-iodo-3-propyl-4H-1-benzopyran-4-one,
- 6-iodo-2-(1-methyl-butoxy)-3-propyl-4H-1-benzopyran-4-one,
- 2-but-3-enyloxy-6-iodo-3-propyl-4H-1-benzopyran-4-one,
- 3-butyl-6-iodo-2-isopropoxy-4H-1-benzopyran-4-one,
- 6-iodo-3-propyl-2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-4H-1-benzopyran-4-one,
- 6-iodo-3-propyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4H-1-benzopyran-4-one.

Par ailleurs l'homme du métier saura adapter les procédés de l'invention à la préparation des composés de formule (I) à (V) sous forme de leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, purs ou en mélanges, en toutes proportions, y compris le ou les éventuels mélanges racémiques, leurs éventuels N-oxydes, sels d'addition à un acide, acceptables pour une utilisation dans le domaine de la protection des cultures, et leurs éventuels complexes métalliques et/ou métalloïdiques, acceptables pour une utilisation dans le domaine de la protection des cultures.

Les procédés de l'invention viennent d'être décrits en relation avec des dérivés de chromone iodés. Toutefois, ces procédés pourront être adaptés pour la préparation d'autres dérivés halogénés de chromone.

Un aspect supplémentaire de la présente invention concerne des composés intermédiaires utiles pour les procédés de préparation selon l'invention.

Ces composés sont les composés de formule (III) ainsi que les composés de formule (II) dans lesquelles les différents substituants ont les mêmes significations que précédemment.

Parmi les composés intermédiaires de formule (III), on préfère ceux dans lesquels les caractéristiques suivantes sont présentes seules ou en combinaison:

- l'atome d'iode est en position 6 de la chromone;
- R¹ représente un groupement alkyl en C₁-C₁₀; de préférence un groupement n-propyl.

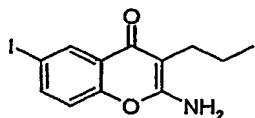
Parmi les composés intermédiaires de formule (II), on préfère ceux dans lesquels les caractéristiques suivantes sont présentes seules ou en combinaison:

- l'atome d'iode est en position 6 de la chromone;
- R^1 représente un groupement alkyl en C_1-C_{10} ;
- Z représente un halogène ou un groupement $-OR^3$.

Plus préférentiellement, R^1 représente un groupement *n*-propyl et Z représente le chlore ou le brome.

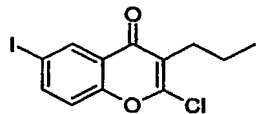
Les exemples suivants sont donnés à titre non limitatif en vue d'illustrer d'une façon supplémentaire la mise en œuvre de l'invention.

Exemple 1 : préparation du 2-amino-6-iodo-3-propylchromone



Une solution de 8,4 ml (0.06 mole) de diisopropylamine dans 20ml de THF anhydre, refroidie à -20°C est traitée par l'addition de 30ml (0.06 mole) de *n*-butyllithium 2M en solution dans hexanes en 15 minutes. La solution est maintenue sous agitation à cette température pendant 5 minutes et 2,10 ml (0.02 mole) de valéronitrile sont additionnés à -20°C en 5 minutes. La solution est maintenue sous agitation à -20°C pendant 15 minutes et une solution de 5,84g (0.02 mole) de 4-iodosalicylate d'éthyle dans 20ml de THF anhydre est additionnée en 15 minutes. La suspension est réchauffée à 5°C et maintenue sous agitation pendant 45 minutes puis hydrolysée avec 15 ml d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La solution biphasique est maintenue sous agitation pendant 2 heures. La phase aqueuse est alors éliminée, la phase organique est lavée avec 2x20 ml d'eau puis 20 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée à sec, ce qui donne 7,25g d'un solide jaune (70%). Le produit cristallisé dans l'acétonitrile a un point de fusion de $186-188^{\circ}\text{C}$.

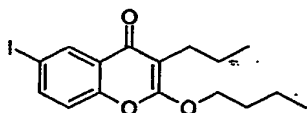
Exemple 2 : préparation du 2-chloro-6-iodo-3-propylchromone



A une suspension de 1,98g (6 mmoles) de 2-amino-6-iodo-3-propylchromone, 1,22g (7,2 mmoles) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans 60 ml d'acétonitrile, refroidie à 0°C est additionné 0,86 ml (7,2 mmoles) de *tert*-butylnitrite en 10 minutes. Le milieu réactionnel est réchauffé à 20°C et

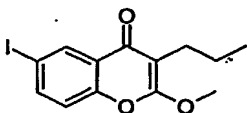
maintenu sous agitation à cette température pendant 3 heures. La solution est hydrolysée par l'addition de 60 ml d'eau et extraite avec 2x50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 20 ml de NH_4OH , 2x50 ml d'eau puis 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée à sec. Ce qui donne 2,04g d'un solide marron (78% de rendement théorique), de point de fusion 103-105°C.

Exemple 3 : préparation du 2-butoxy-6-iodo-3-propylchromone



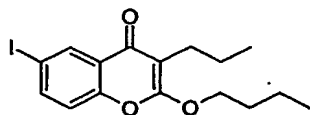
A une solution de 1,05g (3 mmoles) de 2-chloro-6-iodo-3-propylchromone dans 10 ml de dichlorométhane sont additionnés, à 20°C, 2,4 ml (4,3 mmoles) d'une solution à 20% de *n*-butylate de sodium dans le *n*-butanol. La solution est maintenue à 20°C pendant 2 heures puis chauffée à 40°C pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec 10ml d'eau et la phase organique est lavée avec 2x10ml d'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée à sec. Ce qui donne 0,95g d'une huile brune qui cristallise. Le produit cristallisé dans l'acétonitrile a un point de fusion de 69-71°C.

Exemple 4 : préparation du 6-iodo-2-méthoxy-3-propylchromone



A une suspension de 0,31g (0,95 mmole) de 2-amino-6-iodo-3-propylchromone, 0,15g (1,2 mmole) de $\text{Cu}(\text{OMe})_2$ dans 2 ml d'acétonitrile, est additionné, à 20°C, 0,14 ml (1,2 mmole) de *tert*-butylnitrite en 5 minutes. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C et maintenu sous agitation à cette température pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé par l'addition de 1 ml d'eau et extrait avec 2x5 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 5 ml de NH_4OH , 2x5 ml d'eau puis 5 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée à sec.

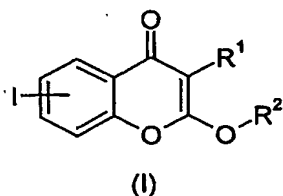
Exemple 5 : préparation du 2-*n*-butoxy-6-iodo-3-propylchromone



A une solution de 0,27g (0,76 mmole) de 2-éthoxy-6-iodo-3-propylchromone dans 2.5 ml de n-butanol, est additionné, à 20°C, 0,5 ml (0.91 mmole) d'une solution à 20% (w/w) de n-butylate de sodium dans le n-butanol en 5 minutes. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 20°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est traité par l'addition de 2 ml d'une solution aqueuse de HCl 0.1N et extrait avec 10 ml de dichloromethane. La phase organique est extraite et lavée avec 2x5 ml d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à sec. Ce qui donne 0,24g d'une huile brune qui cristallise.

REVENDICATIONS

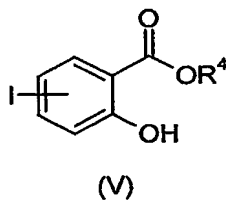
1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I)



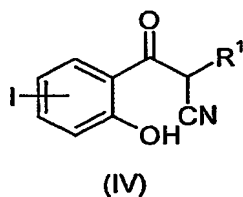
selon les étapes suivantes:

étape A:

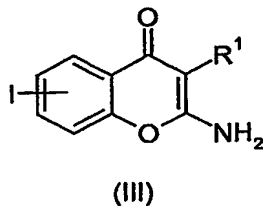
réaction d'un composé de formule (V)



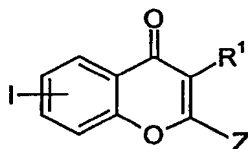
avec un nitrile de formule R^1CH_2CN et une base pour former le composé de formule (IV);

étape B:

composé de formule (IV) qui est ensuite cyclisé en milieu acide aqueux pour former le composé de formule (III);

étape C:

composé de formule (III) qui donne le composé de formule (II) via une réaction de diazotation au moyen d'un composé choisi parmi le nitrite de sodium en mélange avec un acide, les alkylnitrites, les alkylthionitrites et les alkylthionitrates; et décomposition au moyen d'un composé AZ_n ;



(II)

étape D:

composé de formule (II) qui donne le composé de formule (I) par action d'un alcool en mélange avec une base;

dans les formules (I) à (V)

- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 , identiques ou différents, représentent un alkyl en C_1 - C_{10} , alkenyl en C_1 - C_{10} ou alkynyl en C_1 - C_{10} , un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués;
- A représente un métal ou un sel métallique;
- Z représente un groupe choisi parmi Cl, Br ou $-OR^3$;
- n est égal à 0, 1 ou 2.

2. Procédé selon la revendication 1 pour lequel la base employée lors de l'étape A est le diisopropylamidure de lithium.

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2 pour lequel l'acide employé lors de l'étape B est l'acide acétique.

4. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 3 pour lequel A est le cuivre.

5. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 dont l'étape C met en œuvre du nitrite de t-butyl ou de methyl.

6. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 pour lequel AZ_n représente $Cu(OR^3)_2$ ou $CuCl_2$.

7. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 dont l'étape C met en œuvre du nitrite de t-butyl ou de methyl et pour lequel AZ_n représente $Cu(OR^3)_2$ ou $CuCl_2$.

8. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 dont l'étape C met en œuvre du nitrite de sodium en mélange avec HCl ou H_2SO_4 .

9. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 pour lequel AZ_n représente $Cu(OR^3)$ ou CuCl.

10. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 dont l'étape C met en œuvre du nitrite de sodium en mélange avec HCl ou H_2SO_4 et pour lequel AZ_n représente $Cu(OR^3)$ ou CuCl.

11. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 10 dont l'étape D met en œuvre un alcool de formule R^2OH dans laquelle R^2 est un alkyl en C_1-C_{10} .

12. Procédé selon la revendication 11 pour lequel R^2 représente le n-butyl.

13. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 11 dont l'étape D est remplacée par une étape D' et dans lequel on utilise un composé de formule (II) dans lequel Z représente un groupement $-OR^3$, qui est déplacé par un groupement analogue plus approprié.

14. Procédé selon la revendication 13 pour lequel Z est le groupement ethoxy qui est déplacé par un groupement butoxy introduit par traitement avec du butylate de sodium.

15. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 14 dont l'étape A est remplacée par une étape A' et dans lequel est mis en œuvre un nitrile de formule R^1CXHCN , dans laquelle X représente un atome d'halogène, avec comme base, un métal choisi parmi le magnésium ou le zinc.

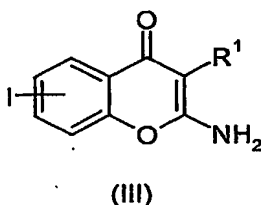
16. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 15 pour lequel les caractéristiques suivantes sont présentes seules ou en combinaison:

- l'atome d'iode est en position 6 de la chromone;
- R^1 représente un alkyl en C_1-C_{10} , de préférence un n-propyl;
- R^2 représente un alkyl en C_1-C_{10} , de préférence un n-butyl;
- R^4 représente un alkyl en C_1-C_{10} , de préférence un methyl;
- A représente Cu;

- Z représente Cl ou Br, ou le groupement $-OR^3$ dans lequel R^3 représente un groupement méthyl ou n-butyl.

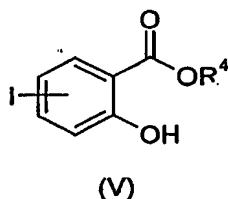
17. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 16 pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R^1 représente un n-propyl et R^2 représente un n-butyl.

18. Procédé de préparation d'un composé de formule (III)

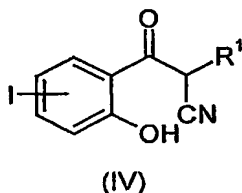


selon les étapes suivantes:

réaction d'un composé de formule (V)



avec un nitrile de formule R^1CH_2CN et une base pour former le composé de formule (IV);

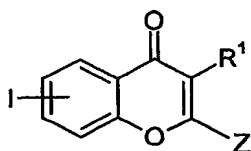


composé de formule (IV) qui est ensuite cyclisé en milieu acide aqueux pour former le composé de formule (III);

dans les formules (III) à (V)

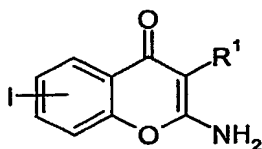
- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 , identiques ou différents, représentent un alkyl en C_1 - C_{10} , alkenyl en C_1 - C_{10} ou alkynyl en C_1 - C_{10} , un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués.

19. Procédé de préparation d'un composé de formule (II)



(II)

à partir d'un composé de formule (III) qui donne le composé de formule (II) via une réaction de diazotation



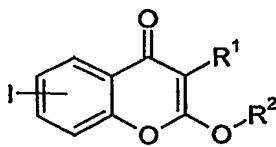
(III)

au moyen d'un composé choisi parmi le nitrite de sodium en mélange avec un acide, les alkylnitrites, les alkylthionitrites et les alkylthionitrates; et décomposition au moyen d'un composé AZ_n;

dans les formules (II) et (III)

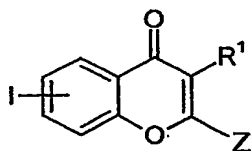
- R¹ et R³, identiques ou différents, représentent un alkyl en C₁-C₁₀, alkenyl en C₁-C₁₀, ou alkynyl en C₁-C₁₀, un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués;
- A représente un métal ou un sel métallique;
- Z représente un groupe choisi parmi Cl, Br ou -OR³;
- n est égal à 0, 1 ou 2.

20. Procédé de préparation d'un composé de formule (I)



(I)

à partir d'un composé de formule (II) qui donne le composé de formule (I)



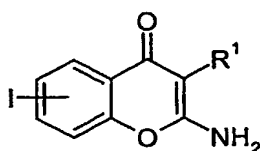
(II)

par action d'un alcool en mélange avec une base;

dans les formules (I) et (II)

- R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un alkyl en C_1-C_{10} , alkenyl en C_1-C_{10} ou alkynyl en C_1-C_{10} , un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués;
- Z représente un groupe choisi parmi Cl, Br ou $-OR^3$.

21. Composé de formule (III)



(III)

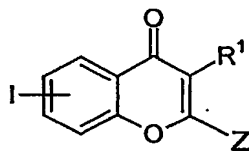
dans laquelle R^1 représente un alkyl en C_1-C_{10} , alkenyl en C_1-C_{10} ou alkynyl en C_1-C_{10} , un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués.

22. Composé selon la revendication 21 de formule (III) dans laquelle les caractéristiques suivantes sont présentes seules ou en combinaison:

- l'atome d'iode est en position 6 de la chromone;
- R^1 représente un groupement alkyl en C_1-C_{10} .

23. Composé selon l'une ou l'autre des revendications 21 et 22 de formule (III) dans laquelle R^1 représente le groupement n-propyl.

24. Composé de formule (II)



(II)

dans laquelle

- R^1 et R^3 , identiques ou différents, représentent un alkyl en C_1-C_{10} , alkenyl en C_1-C_{10} ou alkynyl en C_1-C_{10} , un ou plusieurs carbo- ou hétérocycles ayant de 5 à 7 atomes, ces groupements pouvant être substitués ou non substitués;

- Z représente un groupe choisi parmi Cl, Br ou $-OR^3$.

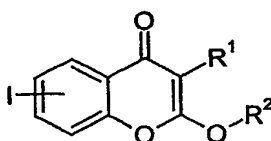
25. Composé selon la revendication 24 de formule (II) dans laquelle les caractéristiques suivantes sont présentes seules ou en combinaison:

- l'atome d'iode est en position 6 de la chromone;
- R^1 représente un groupement alkyl en C_1-C_{10} ;
- Z représente un halogène ou un groupement $-OR^3$.

26. Composé selon l'une ou l'autre des revendications 24 et 25 de formule (II) dans laquelle R^1 représente un groupement n-propyl et Z représente le chlore ou le brome.

ABREGE DESCRIPTIF

Cette invention concerne de nouveaux procédés de préparation de composés chimiques, en particulier de composés fongicides, notamment de dérivés iodés de chromones, de préférence des composés de formule (I), ainsi que des composés intermédiaires utiles pour ces procédés.



(I)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.